SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Symbicort Turbuhaler 100/6
budesonide/formoterolfumaraatdihydraat

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symbicort Turbuhaler 100/6, 100 microgram / 6 microgram per dosis, inhalatiepoeder.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere geïnhaleerde dosis (dit is de dosis die het mondstuk verlaat) bevat 80 microgram budesonide per inhalatie en 4,5 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie.

Iedere vrijgegeven dosis bevat: 100 microgram budesonide per inhalatie en 6 microgram formoterolfumaraatdihydraat per inhalatie.

Hulpstof met bekend effect: 810 microgram lactosemonohydraat per geïnhaleerde dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder. Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symbicort Turbuhaler 100/6 is geïndiceerd voor volwassenen, jongvolwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder.

Symbicort Turbuhaler 100/6 is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd met een langwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist geschikt wordt geacht:
- patiënten wiens astma niet adequaat onder controle is met een inhalatiecorticosteroïd en ‘zonodig’ een kortwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist.

of
- patiënten wiens klachten al adequaat onder controle zijn met een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist.

N.B. Symbicort Turbuhaler 100/6 is niet bedoeld voor patiënten met ernstig astma.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toedieningsweg: voor inhalatie.

Dosering

Symbicort Turbuhaler 100/6 is niet bedoeld als initiële behandeling van astma. De dosering van componenten van Symbicort is individueel en moet aan de ernst van het ziektebeeld worden

aangepast. Hiermee moet niet alleen rekening worden gehouden als de behandeling met dit combinatieproduct wordt gestart, maar ook wanneer de onderhoudsdosering wordt aangepast. Indien een individuele patiënt een combinatiedosering nodig heeft die anders is dan beschikbaar in de combinatie-inhalator, dan dient een juiste dosering van inhalatiecorticosteroïden en/of bèta$_2$-adrenoceptoragonisten via afzonderlijke inhalatoren te worden voorgeschreven.

De dosering dient tot een zo laag mogelijke dosering, waarbij een effectieve controle van de symptomen wordt behouden, te worden getitreerd. Patiënten dienen regelmatig door de arts te worden gecontroleerd, zodat de dosering Symbicort optimaal blijft. Indien het ziektebeeld gedurende ruime tijd met de laagst aanbevolen dosering stabiel blijft, kan een overstap naar alleen inhalatiecorticosteroïden overwogen worden.

Voor Symbicort zijn er twee behandelmethoden:

A. Symbicort onderhoudsbehandeling: Symbicort wordt gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling tezamen met een aparte snelwerkende luchtwegverwijder voor 'zonodig' gebruik.

B. Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, 'Smart'): Symbicort wordt gebruikt als reguliere onderhoudsbehandeling én 'zonodig' als respons op symptomen.

A. Symbicort onderhoudsbehandeling

Patiënten worden aangeraden altijd hun aparte snelwerkende luchtwegverwijder beschikbaar te hebben voor 'zonodig' gebruik.

Aanbevolen doseringen:
Volwassenen (18 jaar en ouder):
Tweemaal daags 1-2 inhalaties.
Sommige patiënten kunnen tot een maximum van tweemaal daags 4 inhalaties nodig hebben.

Jongvolwassenen (12-17 jaar):
Tweemaal daags 1-2 inhalaties.

Kinderen (6 jaar en ouder):
Tweemaal daags 2 inhalaties.

Wanneer de klachten doorgaans onder controle zijn met een tweemaal daagse dosering en de behandelend arts van mening is dat een langwerkende luchtwegverwijder in combinatie met een inhalatiecorticosteroïd voor deze controle nodig is, kan bij titratie tot de laagst mogelijke effectieve dosering een éénmaal daagse dosering van Symbicort mogelijk zijn.

Toename van het 'zonodig' gebruik van aparte snelwerkende luchtwegverwijders wijst op een verslechtering van de aandoening en rechtvaardigt een herbeoordeling van de astmabehandeling.

Kinderen jonger dan 6 jaar:
Aangezien alleen beperkte gegevens beschikbaar zijn, wordt Symbicort 100/6 niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar.

B. Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, Smart)

Patiënten gebruiken Symbicort als dagelijkse onderhoudsbehandeling én 'zonodig' als respons op symptomen. Patiënten moet worden aangeraden om altijd Symbicort beschikbaar te hebben voor 'zonodig' gebruik.

Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling dient speciaal te worden overwogen bij patiënten:
- waar onvoldoende controle van astma bestaat en regelmatig gebruik van 'zonodig' medicatie voorkomt;
- met astma-exacerbaties in het verleden waarbij medische interventie nodig was.

Een goede controle op dosis-gerelateerde bijwerkingen is gewenst bij patiënten die regelmatig een hoog aantal 'zonodig' inhalaties Symbicort nemen.

Aanbevolen doseringen:
Volwassenen en jongvolwassenen (vanaf 12 jaar):
De aanbevolen onderhoudsdosering is 2 inhalaties per dag, ofwel als enkele inhalatie in de ochtend en avond, ofwel als 2 inhalaties in de ochtend, ofwel als 2 inhalaties in de avond. Patiënten dienen indien nodig 1 extra inhalatie te gebruiken bij symptomen. Wanneer de symptomen na enkele minuten aanhouden, dient nog een extra inhalatie te worden gebruikt. Per keer mogen niet meer dan 6 inhalaties worden gebruikt.

Een dagelijks gebruik van meer dan 8 inhalaties is normaal gesproken niet nodig. Gedurende een beperkte periode mogen dagelijks maximaal 12 inhalaties gebruikt worden. Patiënten die dagelijks meer dan 8 inhalaties gebruiken, wordt sterk aangeraden medisch advies te vragen. Zij dienen opnieuw te worden onderzocht en hun onderhoudsbehandeling dient heroverwogen te worden.

Kinderen onder de 12 jaar:
Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling is niet aanbevolen voor kinderen.

Algemene informatie
Speciale patiëntengroepen:
Er zijn geen speciale doseringseisen voor ouderen.
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Symbicort bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Bij patiënten met een ernstige levercirrose kunnen toegenomen plasmaspiegels van budesonide en formoterol verwacht worden, aangezien deze stoffen voornamelijk via metabole omzetting in de lever worden geëlimineerd.

Wijze van toediening
Instructies voor een correct gebruik van Symbicort Turbuhaler 100/6:
Symbicort Turbuhaler wordt door inademing geactiveerd. Dit betekent dat wanneer de patiënt door het mondstuk inademt, het bestanddeel de ingeademde lucht naar de luchtwegen zal volgen.

Let op: Het is belangrijk de patiënt te instrueren
- voor het gebruik de instructies in de bijsluiter aandachtig te lezen;
- krachtig en diep in te ademen door het mondstuk om er zeker van te zijn dat een optimale dosering de longen bereikt;
- nooit door het mondstuk uit te ademen;
- na gebruik de beschermkap van de Symbicort Turbuhaler inhalator meteen weer vast te draaien;
- na gebruik van de onderhoudsdosering de mond met water te spoelen om de kans op mondschimmel te verkleinen. Wanneer mondschimmel ontstaat dienen patiënten ook de mond met water te spoelen na 'zonodig' gebruik.

Bij gebruik van Symbicort Turbuhaler 100/6 proeft en voelt de patiënt vrijwel niets vanwege de kleine hoeveelheid vrijgegeven geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof (lactose, dat kleine hoeveelheden melkeiwitten bevat).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Doseringsadvies
Het afbouwen van Symbicort kan overwogen worden indien de astmaklachten onder controle zijn. Regelmatige controle van de patiënt tijdens de afbouwende fase is noodzakelijk. De laagst effectieve dosering van Symbicort dient gebruikt te worden (zie rubriek 4.2).

Patiënten worden aangeraden altijd hun inhalator voor 'zonodig' gebruik beschikbaar te hebben:
- ofwel Symbicort (voor patiënten die Symbicort gebruiken als onderhouds- én 'zonodig' behandeling)
- ofwel een aparte, snelwerkende luchtwegverwijder (voor alle patiënten die Symbicort alleen gebruiken als onderhoudsbehandeling).

Patiënten dienen eraan herinnerd te worden om hun Symbicort onderhoudsdosering zoals voorgeschreven te gebruiken, óók als zij geen klachten hebben. Profylactisch gebruik van Symbicort, bijvoorbeeld bij inspanning, is niet onderzocht. Het 'zonodig' gebruik van Symbicort is bedoeld bij het optreden van symptomen. Het 'zonodig' gebruik van Symbicort is niet bedoeld als profylaxe, bijvoorbeeld bij inspanning. Voor dergelijk gebruik dient een aparte snelwerkende luchtwegverwijder te worden overwogen.

Om de kans op mondschimmel (zie rubriek 4.8) te verminderen, moet de patiënt geïnstrueerd worden om na iedere inhalatie van de onderhoudsdosering de mond met water te spoelen. Wanneer mondschimmel ontstaat, dienen patiënten ook hun mond met water te spoelen na 'zonodig' gebruik.

Het wordt aanbevolen de dosering niet abrupt te staken, maar geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling wordt gestopt.

Verergering van de ziekte
Ondanks behandeling met Symbicort zouden ernstige astma-gerelateerde klachten en exacerbaties kunnen optreden. Indien de astma niet onder controle is, of verergerd na het starten van de behandeling met Symbicort, dient de patiënt gevraagd te worden om de behandeling voort te zetten maar wel contact op te nemen met de behandelend arts.

Als patiënten de behandeling niet als effectief ervaren of als zij de hoogst aanbevolen dosering Symbicort overschrijden, dan dienen zij contact op te nemen met hun arts (zie rubriek 4.2). Acute en progressieve verslechtering van de astmaklachten kan levensbedreigend zijn. De patiënt moet dan onmiddellijk door een arts worden onderzocht. In deze situatie moet worden overwogen of het noodzakelijk is de dosering inhalatiecorticosteroïden te verhogen, een kuur met orale corticosteroïden toe te voegen of in geval van een infectie, een antibioticum toe te voegen.

Patiënten mogen niet starten met Symbicort gedurende een exacerbatie of tijdens verergering van de klachten of acute verslechtering van de astma.

Overzetten van orale behandeling
Indien een verstoring van de bijnierfunctie aannemelijk is als gevolg van een eerdere systemische corticosteroïdtherapie, moet de nodige voorzichtigheid in acht worden genomen als patiënten op Symbicort worden overgezet.

Normaliter vermindert een inhalatietherapie met budesonide de behoefte aan orale steroïden, maar patiënten die overgezet zijn van orale corticosteroïden op inhalatiecorticosteroïden kunnen enige tijd het risico lopen op een verminderde bijnierfunctie. Herstel kan een aanzienlijke tijd vergen na beëindiging van de orale corticosteroïdtherapie en patiënten die afhankelijk zijn van orale steroïden en overgezet zijn op budesonide per inhalatie kunnen enige tijd het risico blijven lopen op een

verminderde bijnierfunctie. In deze gevallen dient de functie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as regelmatig gecontroleerd te worden.

Tijdens de overzetting van orale therapie naar Symbicort Turbuhaler 100/6 kan een algemeen lagere systemische steroïde activiteit worden ervaren en kan het optreden van allergische symptomen of symptomen van artritis, zoals rinitis, eczeem en spier- of gewrichtspijn, tot gevolg hebben. Specifieke behandeling dient gestart te worden voor deze aandoeningen. Een algemeen onvoldoende glucosteroïd effect moet worden vermoed wanneer, in zeldzame gevallen, symptomen als moeheid, hoofdpijn, misselijkheid en braken voorkomen. In deze gevallen is een tijdelijke verhoging van de dosis van orale glucocorticosteroïden soms nodig.

Hulpstoffen
Symbicort Turbuhaler 100/6 bevat lactosemonohydraat (< 1 mg/inhalatie). Normaal gesproken veroorzaakt deze hoeveelheid geen problemen bij patiënten met een lactose-intolerantie. De hulpstof lactose bevat kleine hoeveelheden melkeiwitten welke een allergische reactie zouden kunnen veroorzaken.

Interacties met andere geneesmiddelen
Gelijktijdige behandeling met itraconazol, ritonavir of andere sterke remmers van CYP3A4 moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als dit toch noodzakelijk is, moet de tijd tussen het innemen van de medicijnen die een interactie met elkaar hebben zo lang mogelijk zijn. Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers en 'Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling' wordt niet aanbevolen.

Waarschuwingen bij speciale aandoeningen
Symbicort moet met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met thyreotoxicose, feochromocytoom, diabetes mellitus, onbehandelde hypokaliëmie, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie, idiopatische subvalvulaire aorta stenose, ernstige hypertensie, aneurysma, of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen, zoals ischemische hartziekten, tachy-aritmieën en ernstig hartfalen.

Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij de behandeling van patiënten met een verlengd QTc-interval. Formoterol zelf kan mogelijk een verlenging van het QTc-interval induceren.

Hoge doses bèta$_2$-adrenoceptoragonisten kunnen potentieel ernstig hypokaliëmie tot gevolg hebben. Gelijktijdig gebruik van bèta$_2$-adrenoceptoragonisten met geneesmiddelen die hypokaliëmie kunnen veroorzaken of een hypokaliëmisch effect kunnen potentiëren, bijvoorbeeld xanthinederivaten, steroïden en diuretica, kunnen bijdragen tot een mogelijk hypokaliëmisch effect van de bèta$_2$-adrenoceptoragonist. Met name is voorzichtigheid aanbevolen bij instabiel astma met wisselend gebruik van snelwerkende luchtwegverwijders, bij ernstig acuut astma omdat het bijbehorende risico verhoogd kan zijn door hypoxie en bij andere aandoeningen waarbij de waarschijnlijkheid op hypokaliëmie verhoogd is. Het wordt geadviseerd de serumkaliumspiegel gedurende deze situaties te controleren.

Zoals bij alle bèta$_2$-adrenoceptoragonisten moet overwogen worden om bij diabetespatiënten aanvullende bloedglucose bepalingen te doen.

Bij patiënten met actieve of latente longtuberculose, schimmelinfecties of virale infecties van de luchtwegen, dient de behoefte aan en de dosering van inhalatiecorticosteroïden opnieuw te worden beoordeeld.

Systemische effecten
Zoals bij ieder inhalatiecorticosteroïd kunnen systemische effecten voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalatiecorticosteroïden veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroïden.

Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: Ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijnierschorssuppressie, remming van de groei bij kinderen en jongvolwassenen, afname van de botdichtheid, cataract en glaucoom. Minder vaak kunnen psychologische of gedragsproblemen ontstaan, zoals psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (voornamelijk bij kinderen) (zie rubriek 4.8).

Lange termijnstudies met budesonide per inhalatie bij kinderen met een gemiddelde dosis van 400 microgram (vrijgegeven dosis) of volwassenen met een dagelijkse dosis van 800 microgram (vrijgegeven dosis) toonden geen significant effect aan op de minerale botdichtheid. Er is geen informatie beschikbaar met betrekking tot het effect van Symbicort bij hogere doses.

Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts ter beoordeling van mogelijke oorzaken, waaronder cataract, glaucoom of zeldzame ziekten zoals centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), die zijn gemeld na gebruik van systemische en topische corticosteroïden.

Bijnierfunctie
Behandeling met aanvullende systemische steroïden of budesonide per inhalatie moet niet abrupt worden gestaakt.

Langdurige behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroïden, met name hoger dan de aanbevolen doses, kan klinisch significante bijnierschorssuppressie tot gevolg hebben. Daarom dient aanvullende systemische corticosteroïdsuppletie in overweging te worden genomen gedurende periodes van stress, zoals bij ernstige infecties of een electieve operatie. Snelle verlaging van de dosering van steroïden kan leiden tot een acute bijniercrisis. Symptomen en tekenen die kunnen wijzen op acute bijniercrisis kunnen onduidelijk zijn, maar omvatten anorexia, buikpijn, gewichtsverlies, vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, verlaagd bewustzijnsniveau, toevallen, hypotensie en hypoglykemie.

Paradoxaal bronchospasme
Evenals bij andere inhalatietherapieën, kan paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” of kortademigheid na inhalatie. Wanneer de patiënt paradoxaal bronchospasme ervaart, dient Symbicort te worden gestaakt, de patiënt te worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder per inhalatie en dient direct behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

Pediatrische patiënten
Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden regelmatig te meten. Indien de groei vertraagd is, dient de therapie opnieuw te worden beoordeeld met als doel de dosis van het inhalatiecorticosteroïd te verlagen naar de laagste dosering waarbij effectieve controle van astma wordt behouden, indien mogelijk. De voordelen van de corticosteroïdtherapie moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen het mogelijke risico op groeiremming. Bovendien dient overwogen te worden de patiënt een verwijzing naar de kinderlongarts te geven.

Er zijn beperkte gegevens van lange termijn studies die aangeven dat de meeste kinderen en jongvolwassenen die behandeld worden met budesonide per inhalatie hun streeflengte uiteindelijk bereiken. Een kleine, maar voorbijgaande vermindering in groei (ongeveer 1 cm) is echter in het begin waargenomen. Dit vindt in het algemeen in het eerste jaar van de behandeling plaats.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Het is waarschijnlijk dat sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telithromycine, nefazodon en HIV proteaseremmers) de plasmaspiegels van budesonide aanzienlijk verhogen en gelijktijdig gebruik dient vermeden te worden. Indien dit niet mogelijk is, dient het tijdsinterval tussen toediening van de remmer en budesonide zo lang als mogelijk te zijn (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers en 'Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling' wordt niet aanbevolen.

De sterke CYP3A4-remmer ketoconazol, 200 mg eenmaal daags, verhoogde de plasmaspiegels gemiddeld zesvoudig van gelijktijdig oraal toegediende budesonide (een enkele dosis van 3 mg). Wanneer ketoconazol 12 uur na budesonide werd toegediend, was de concentratie gemiddeld slechts drievoudig verhoogd. Hieruit blijkt dat een langere tijdsinterval tussen de toedieningen, de stijging in het plasma kan verminderen. Over de interactie met hoge dosis geïnhaleerd budesonide zijn beperkte gegevens beschikbaar. Deze gegevens tonen aan dat een aanzienlijke toename in plasmaconcentraties (gemiddeld viervoudig) kan voorkomen als itraconazol, 200 mg eenmaal daags, gelijktijdig wordt toegediend met geïnhaleerd budesonide (een enkele dosis van 1000 µg).

Farmacodynamische interacties
Bèta-blokkers kunnen de effecten van formoterol verzwakken of remmen. Symbicort moet om deze reden niet gelijktijdig gegeven worden met bèta-blokkers (inclusief oogdruppels) tenzij het medisch noodzakelijk is.

Bij gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procainamide, fenothiazines, antihistaminica (terfenadine) en tricyclische antidepressiva kan het QTc-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën toenemen.

L-Dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kunnen de cardiale tolerantie ten opzichte van bèta$_2$-sympaticomimetica verslechteren.

Bij gelijktijdige behandeling met MAO-remmers, inclusief stoffen die dezelfde eigenschappen hebben, zoals furazolidon en procarbazine, kan een hypertensieve reactie bespoedigd worden.

Er bestaat een toegenomen risico op aritmieën bij patiënten die gelijktijdig anesthesie ontvangen met gehalogeneerde koolwaterstoffen.

Gelijktijdig gebruik van andere bèta-agonisten of anti-cholinergica kan een potentieel additioneel bronchusverwijdend effect hebben.

Hypokaliëmie kan de neiging tot aritmieën, bij patiënten die behandeld worden met digitalisglycosiden, verhogen.

Hypokaliëmie kan het gevolg zijn van behandeling met bèta$_2$-agonisten en kan versterkt worden door gelijktijdige behandeling met xanthine derivaten, corticosteroïden en diuretica (zie rubriek 4.4).

Voor budesonide en formoterol zijn geen interacties bekend met andere medicijnen die bij de behandeling van astma worden gebruikt.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Symbicort of over de gelijktijdige behandeling met formoterol en budesonide tijdens de zwangerschap.

Gegevens van een embryo-foetaal ontwikkelingsonderzoek in ratten gaf geen aanduiding van enig additioneel effect van de combinatie.

Er zijn geen adequate gegevens bekend over het gebruik van formoterol bij zwangere vrouwen. In dierexperimenteel onderzoek heeft formoterol in zeer hoge systemische concentraties bijwerkingen veroorzaakt in reproductiestudies (zie rubriek 5.3).

Gegevens over het gebruik van geïnhaleerd budesonide tijdens ongeveer 2000 zwangerschappen wijzen niet op een verhoogd teratogeen risico. Glucocorticosteroïden hebben in dierexperimenteel onderzoek aanleiding gegeven tot misvormingen (zie ook rubriek 5.3). Gezien de aanbevolen dosering is het niet waarschijnlijk dat dit relevant is voor de mens.

Dierstudies suggereren een mogelijk verband tussen overmatig prenatale glucocorticoïden en een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging, cardiovasculaire ziekten bij volwassenen en permanente veranderingen in de dichtheid van de glucocorticoïden-receptoren, neurotransmitterturnover en gedrag bij blootstellingen beneden het teratogene doseringsgebied.

Alleen wanneer de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's mag Symbicort gebruikt worden tijdens zwangerschap. De laagst mogelijke effectieve dosering van budesonide, nodig om een adequate astma controle te waarborgen, moet worden gebruikt.

Borstvoeding
Budesonide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij therapeutische doseringen worden echter geen effecten op de zuigeling verwacht. Het is niet bekend of formoterol in de moedermelk overgaat. Bij ratten zijn kleine hoeveelheden formoterol teruggevonden in de moedermelk.
Toediening van Symbicort aan vrouwen die borstvoeding geven moet alleen worden overwogen indien het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan enig mogelijk risico voor het kind.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mogelijke effect van budesonide op de vruchtbaarheid.
In dierreproductieonderzoeken met formoterol is bij hoge systemische blootstelling een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Symbicort heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Aangezien Symbicort zowel budesonide als formoterol bevat, kunnen dezelfde bijwerkingen optreden zoals deze bij de afzonderlijke middelen zijn waargenomen. Er is geen toegenomen incidentie van bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van gecombineerd gebruik van de twee bestanddelen. De meeste gangbare stofgerelateerde bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van een therapie met een bèta$_2$-adrenoceptoragonist, zoals tremor en palpitaties. Deze zijn mild van aard en verdwijnen binnen een aantal dagen na aanvang van de behandeling.

Bijwerkingen die worden geassocieerd met budesonide of formoterol worden hieronder weergegeven. Het voorkomen van bijwerkingen is gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, <1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000) en zeer zelden (< 1/10.000).

Tabel 1

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking

Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Candida-infecties in de mond- en/of keelholte
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Onmiddellijke en vertraagde overgevoeligheidsreacties, zoals exantheem, urticaria, pruritus, dermatitis, angio-oedeem en anafylactische reacties
Endocriene aandoeningen	Zeer zelden	Ziekte van Cushing, bijniersuppressie, groeiachterstand, verlaagde botdichtheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	Hypokaliëmie
	Zeer zelden	Hyperglykemie
Psychische stoornissen	Soms	Agressie, psychomotorische hyperactiviteit, angst, slaapstoornissen
	Zeer zelden	Depressie, gedragsveranderingen (voornamelijk bij kinderen)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, tremor
	Soms	Duizeligheid
	Zeer zelden	Smaakstoornissen
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zien (zie ook rubriek 4.4)
	Zeer zelden	Cataract en glaucoom
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties
	Soms	Tachycardie
	Zelden	Hartritmestoornissen, zoals atriumfibrillatie, supraventriculaire tachycardie, extrasystoles
	Zeer zelden	Angina pectoris, prolongatie van QTc-interval
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Bloeddrukwisselingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Milde irritatie in de keel, hoesten, dysfonie, waaronder heesheid
	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Blauwe plekken
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen

Candida-infecties in de mond en/of keelholte zijn een gevolg van de depositie van het geneesmiddel. Het adviseren van de patiënt om de mond te spoelen met water na elke onderhoudsdosering zal het risico verminderen. Candida-infecties in de mond en/of keelholte reageren gewoonlijk op lokale antischimmel behandeling, zonder dat de inhalatiecorticosteroïden gestopt hoeven te worden. Wanneer mondschimmel ontstaat, dienen patiënten ook de mond met water te spoelen na ‘zonodig’ gebruik.

Evenals bij andere inhalatietherapieën kan zeer zelden, bij minder dan 1 op de 10.000 mensen, paradoxaal bronchospasme optreden, met een onmiddellijke toename van “piepen” of kortademigheid na inhalatie. Paradoxaal bronchospasme reageert op een snelwerkende luchtwegverwijder per inhalatie en dient direct behandeld te worden. Symbicort dient direct te worden gestaakt, de patiënt te worden geëvalueerd en, indien noodzakelijk, een alternatieve therapie te worden gestart (zie rubriek 4.4).

Systemische effecten bij inhalatiecorticosteroïden kunnen voorkomen, met name bij hoge doseringen gedurende langere tijd. Echter, dit soort effecten is bij inhalatiecorticosteroïden veel minder waarschijnlijk dan bij orale corticosteroïden. Mogelijke systemische bijwerkingen zijn onder meer: ziekte van Cushing, Cushingoïde kenmerken, bijnierschorssuppressie, remming van de groei bij kinderen en jongvolwassenen, afname van de botdichtheid, cataract en glaucoom. Verhoogde gevoeligheid voor infecties en een verminderd aanpassingsvermogen in stressvolle situaties kunnen

ook voorkomen. Effecten zijn vermoedelijk afhankelijk van de dosis, blootstellingtijd, gelijktijdige en eerdere steroïdenblootstelling en individuele gevoeligheid.

Behandeling met bèta$_2$-adrenoceptoragonisten kan leiden tot een tot een verhoging van de insuline bloedspiegel, vrije vetzuren, glycerol en ketonlichamen.

Pediatrische patiënten
Het wordt aangeraden de lengte van kinderen die langdurig behandeld worden met inhalatiecorticosteroïden regelmatig te meten (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering van formoterol zal waarschijnlijk leiden tot effecten die typerend zijn voor bèta$_2$-adrenoceptoragonisten: tremor, hoofdpijn en palpitaties. In enkele gevallen zijn tachycardie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verlengd QTc-interval, aritmie, misselijkheid en braken gemeld. Ondersteunende en symptomatische behandelingen zijn hierbij aangewezen. Bij patiënten met een acute bronchiale obstructie was het niet nodig extra veiligheidsmaatregelen te nemen, nadat zij 90 microgram formoterol gedurende 3 uur kregen toegediend.

Er wordt niet verwacht dat acute overdosering met budesonide, zelfs in excessieve doseringen, een klinisch probleem zal geven. Wanneer budesonide chronisch in excessieve doseringen wordt gebruikt, kunnen systemische glucocorticosteroïd effecten, zoals een verhoogde cortisolspiegel en bijnierschorssuppressie, optreden.

Indien Symbicort therapie dient te worden stopgezet als gevolg van een overdosering van de formoterol component van het geneesmiddel, dient een geschikte inhalatiecorticosteroïdtherapie overwogen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen: adrenergica, inhalatiemiddelen.

ATC-code: R03AK07.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Symbicort bevat budesonide en formoterol. Beide stoffen hebben verschillende werkingsmechanismen en vullen elkaar aan bij de vermindering van astma-exacerbaties. De specifieke eigenschappen van budesonide en formoterol maken het mogelijk dat de combinatie te gebruiken is als onderhouds- én 'zonodig' behandeling of alleen als onderhoudsbehandeling van astma.

Budesonide
Budesonide is een glucocorticosteroïd en oefent na inhalatie van de aanbevolen dosering een dosisafhankelijk ontstekingsremmend effect in de longen uit waardoor symptomen en astma-exacerbaties verminderen. Geïnhaleerd budesonide geeft, in vergelijking met systemisch toegediende

corticosteroïden, minder ernstige bijwerkingen. Het exacte mechanisme waarop dit ontstekingsremmend effect van glucocorticosteroïden gebaseerd is, is echter onbekend.

Formoterol
Formoterol is een selectieve bèta $_2$-adrenoceptoragonist die na inhalatie een snelle en langwerkende ontspanning van het gladde spierweefsel van de bronchiën geeft bij patiënten met reversibele luchtwegobstructie. Het bronchusverwijdende effect is dosis-afhankelijk en zet binnen 1-3 minuten na inhalatie in. Het effect houdt minimaal 12 uur na een enkelvoudige dosis aan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Klinische effectiviteit van Symbicort onderhoudsbehandeling
Klinisch onderzoek bij volwassenen heeft aangetoond dat de toevoeging van formoterol aan budesonide de symptomen van astma en de longfunctie verbeterde en het aantal exacerbaties verminderde.

In twee 12 weken durende studies bij patiënten met astma was het effect van Symbicort op de longfunctie gelijk aan dat van budesonide en formoterol in aparte inhalatoren, en overtrof het effect van budesonide alleen. Alle behandelgroepen gebruikten een kortwerkende beta$_2$-adrenoceptoragonist als 'zonodig' behandeling. Het anti-astmatische effect verminderde niet in de tijd.

Twee 12 weken durende pediatrische studies zijn uitgevoerd, waarbij 265 kinderen in de leeftijd van 6 tot 11 jaar werden behandeld met een onderhoudsbehandeling van budesonide/formoterol (tweemaal daags 2 inhalaties van 100/6 microgram/inhalatie) en een kortwerkende bèta$_2$-adrenoceptoragonist 'zonodig'. In beide studies verbeterde de longfunctie en de behandeling werd goed verdragen in vergelijking met de corresponderende dosering van budesonide alleen.

Klinische effectiviteit van Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy, Smart)
12076 astmapatiënten werden in 5 dubbel-blinde effectiviteits- en veiligheids-studies geïncludeerd (4447 patiënten werden gerandomiseerd naar 'Symbicort Maintenance And Reliever Therapy') voor een periode van 6 tot 12 maanden. De patiënten vertoonden symptomen ondanks het gebruik van inhalatiecorticosteroïden.

Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling resulteerde in een statistisch significante en klinisch relevante vermindering van ernstige exacerbaties voor alle vergelijkingen in de 5 studies. Deze vergelijkingen bevatten onder andere Symbicort in een hogere onderhoudsdosering met terbutaline als 'zonodig' (studie 735) en Symbicort op gelijke onderhoudsdosering met ofwel formoterol ofwel terbutaline als 'zonodig' (studie 734) (Tabel 2). Binnen studie 735 bleven longfunctie, controle van symptomen en 'zonodig' gebruik gelijk binnen alle behandelgroepen. In studie 734 waren symptomen en 'zonodig' gebruik verminderd en verbeterde de longfunctie in vergelijking met de andere vergelijkende behandelgroepen. Een combinatie van de 5 studies toonde aan dat patiënten die met 'Symbicort onderhouds- én 'zonodig' behandeling' behandeld werden, gemiddeld op 57% van de behandelingsdagen geen 'zonodig' inhalaties gebruikten. In de loop van de tijd trad geen tolerantie op voor het luchtwegverwijdende effect.

Tabel 2 Overzicht van ernstige exacerbaties in klinische studies

Study Nr. Duur	**Behandelde groepen**	**N**	**Ernstige exacerbaties**[a]

			exacer-baties	Exacer-baties/ patiënt-jaar
Studie 735 6 maanden	**Symbicort 200/6 µg bd + 'zonodig'**	**1103**	**125**	**0,23**[b]
	Symbicort 400/12 µg bd + terbutaline 0,4 mg 'zonodig'	1099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasone 2 x 25/125 µg bd + terbutaline 0,4 mg 'zonodig'	1119	208	0,38
Studie 734 12 maanden	**Symbicort 200/6 µg bd + 'zonodig'**	**1107**	**194**	**0,19**[b]
	Symbicort 200/6 µg bd + formoterol 4,5 µg 'zonodig'	1137	296	0,29
	Symbicort 200/6 µg bd + terbutaline 0,4 mg 'zonodig'	1138	377	0,37

a Hospitalisatie/eerste hulp behandeling of behandeling met orale steroïden

b Afname in hoeveelheid exacerbaties is statistisch significant (P waarde <0,01) voor beide vergelijkingen

Vergelijkbare effectiviteit en veiligheid voor jongvolwassenen en volwassen is aangetoond in zes dubbelblinde studies, bestaande uit de vijf studies die hierboven zijn vermeld en één aanvullende studie waarin een hogere onderhoudsdosering van 200/6 microgram tweemaal daags twee inhalaties is toegepast. Deze beoordelingen zijn gebaseerd op 14385 astmapatiënten in totaal, waaronder 1847 jongvolwassenen. Het aantal jongvolwassen patiënten dat meer dan acht inhalaties gedurende tenminste één dag gebruikten, als onderdeel van de onderhouds- én 'zonodig' behandeling met budesonide/formoterol, was beperkt en dergelijk gebruik was zeldzaam.

In twee andere studies met patiënten die als gevolg van acute astma symptomen medische behandeling zochten, gaf Symbicort snelle en effectieve verlichting van bronchoconstrictie, vergelijkbaar met salbutamol en formoterol.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Voor de vaste dosis combinatie van budesonide en formoterol, en voor de overeenkomstige monoproducten is aangetoond dat deze bio-equivalent zijn met betrekking tot systemische blootstelling aan budesonide, respectievelijk formoterol. Desondanks was een kleine toename van de cortisolsuppressie te zien na toediening van de vaste dosis combinatie in vergelijking tot de monoproducten. Dit verschil heeft geen invloed op de klinische veiligheid.

Er is geen bewijs voor farmacokinetische interacties tussen budesonide en formoterol.

Farmacokinetische parameters voor de beide middelen waren vergelijkbaar na de toediening van budesonide en formoterol als monoproducten of via toediening als de vaste dosis combinatie. Na toediening van de vaste combinatie was de AUC van budesonide licht verhoogd, de absorptiesnelheid versneld en de maximale plasmaconcentratie gestegen. Voor formoterol werd er geen verschil gezien in de maximale plasmaconcentratie na toediening van de vaste combinatie. Geïnhaleerd budesonide wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten na inhalatie bereikt. De gemiddelde longdepositie van budesonide na inhalatie via de droog-poederinhalator varieerde van 32% tot 44% van de geïnhaleerde dosis in klinische studies. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 49% van de geïnhaleerde dosis. De longdepositie valt bij kinderen van 6 tot 16 jaar binnen hetzelfde bereik als bij volwassenen. De resulterende plasmaconcentraties werden niet bepaald.

Geïnhaleerd formoterol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt binnen 10 minuten na inhalatie bereikt. De gemiddelde longdepositie van formoterol na inhalatie via de droog-poederinhalator varieerde van 28% tot 49% van de geïnhaleerde dosis in klinische studies. De systemische biologische beschikbaarheid is ongeveer 61% van de geïnhaleerde dosis.

Distributie en biotransformatie
De plasma-eiwitbinding is ongeveer 50% voor formoterol en 90% voor budesonide. Het distributievolume is ongeveer 4 liter/kg voor formoterol en 3 liter/kg voor budesonide. Formoterol wordt geïnactiveerd door middel van conjugatiereacties (er worden actieve O-gedemethyleerde en gedeformyleerde metabolieten gevormd, maar zij worden hoofdzakelijk gezien als geïnactiveerde conjugaten). Budesonide wordt tijdens de eerste passage door de lever voor ongeveer 90% gemetaboliseerd in metabolieten met een lage glucocorticosteroïde werking. De glucocorticosteroïde werking van de belangrijkste metabolieten, 6ß-hydroxybudesonide en 16 α-hydroxy-prednisolon, is minder dan 1% in vergelijking met budesonide. Er zijn geen aanwijzingen voor enige metabole interacties of enige verdringingsreacties tussen formoterol en budesonide.

Eliminatie
Het grootste deel van een dosis formoterol wordt getransformeerd door metabolisme in de lever, gevolgd door renale eliminatie. Na inhalatie wordt 8% tot 13% van de afgegeven dosis formoterol onveranderd via de urine uitgescheiden. Formoterol heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,4 liter/min) en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 17 uur.

Het metabolisme van budesonide verloopt voornamelijk via het enzym CYP3A4. De metabolieten van budesonide worden onveranderd of in geconjugeerde vorm via de urine geëlimineerd. Alleen verwaarloosbare hoeveelheden onveranderd budesonide zijn in de urine teruggevonden. Budesonide heeft een hoge systemische klaring (ongeveer 1,2 liter/min) en de eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening is gemiddeld 4 uur.

De farmacokinetiek van formoterol is bij kinderen niet bestudeerd. De farmacokinetiek van budesonide en formotorol is bij patiënten met nierinsufficiëntie niet bekend. De blootstelling aan budesonide en formoterol kan verhoogd zijn bij patiënten met leverziekten.

Lineariteit/non-lineariteit
Systemische blootstelling aan zowel budesonide als formoterol komt op een lineaire manier overeen met de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxische effecten die in dierexperimenteel onderzoek met budesonide en formoterol werden waargenomen, zowel gegeven als combinatie of als individuele stof, waren het directe gevolg van hun versterkte farmacologische activiteit.

In dierreproductieonderzoeken is voor corticosteroïden, zoals budesonide, aangetoond dat deze misvormingen (zoals gespleten verhemelte, skeletmisvormingen) veroorzaken. Echter deze dierexperimentele resultaten lijken in de aanbevolen dosering niet relevant te zijn voor de mens.
In dierreproductieonderzoeken met formoterol is bij hoge systemische blootstelling een verlaagde vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aangetoond, naast zowel innestelingstoornissen, verminderde vroege postnatale overleving en een verlaagd geboortegewicht. Dit met aanzienlijk hogere doseringen dan bij klinisch gebruik. Echter deze dierexperimentele resultaten lijken niet relevant te zijn voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat (bevat melkeiwitten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel behoeft geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Symbicort Turbuhaler 100/6 is een door inhalatie geactiveerde, multi-dose droog-poederinhalator. De inhalator is wit met een rode draaigreep. De inhalator is gemaakt van verschillende plastic materialen (PP, PC, HDPE, LPDE, LLDPE, PBT). Een verpakking bevat 1, 2, 3, 10 of 18 inhalator(en) en bevatten 60 doses of 120 doses.

Niet alle verpakkingsvormen zullen op de markt gebracht worden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca BV
Prinses Beatrixlaan 582
2595 BM Den Haag
Nederland
Tel. 085 808 9900

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 25886

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 januari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 24 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 12 maart 2024.